

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



4

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>A61K 7/42, 7/48, 7/13</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 93/17659</b> <b>(43) Date de publication internationale: 16 septembre 1993 (16.09.93)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR93/00207 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 2 mars 1993 (02.03.93) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 92/02532 3 mars 1992 (03.03.92) FR <b>(71) Déposant:</b> L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). <b>(72) Inventeurs:</b> HANSENNE, Isabelle ; 156-158, rue Legendre, F-75017 Paris (FR). FORESTIER, Serge ; 16, allée Ferdinand-Buisson, F-77410 Claye-Souilly (FR). N'GUYEN, Quang, Lan ; 45, avenue Alsace-Lorraine, F-92160 Antony (FR).		<b>(74) Mandataire:</b> BUREAU D.A. CASALONGA JOSSE; 8, avenue Percier, F-75008 Paris (FR). <b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, JP, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> COSMETIC COMPOSITION CONTAINING MELANISTIC PIGMENTS IN ASSOCIATION WITH CERTAIN TOCOPHEROLS, AND METHOD FOR PROTECTING THE SKIN, THE HAIR, THE MUCOUS MEMBRANES AND COSMETIC COMPOSITIONS <b>(54) Titre:</b> COMPOSITION COSMETIQUE CONTENANT DES PIGMENTS MELANIQUES EN ASSOCIATION AVEC CERTAINS TOCOPHEROLS, ET PROCEDE DE PROTECTION DE LA PEAU, DES CHEVEUX, DES MUQUEUSES ET DES COMPOSITIONS COSMETIQUES <b>(57) Abstract</b> <p>The present invention relates to a cosmetic composition comprising the association of certain tocopherols bn with at least one melanistic pigment derived from natural or synthetic sources, in a cosmetically acceptable vehicle as well as a method for the protection of the skin, the mucuous membranes, the hair and cosmetic compositions against free radicals.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne une composition cosmétique comprenant l'association de certains tocophérols bn avec au moins un pigment mélanique, dérivé de sources naturelles ou synthétiques, dans un support cosmétiquement acceptable ainsi qu'un procédé de protection de la peau, des muqueuses, des cheveux et des compositions cosmétiques contre les radicaux libres.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

*Composition cosmétique contenant des pigments mélaniques en association avec certains tocophérols, et procédé de protection de la peau, des cheveux, des muqueuses et des compositions cosmétiques.*

5 La présente invention a pour objet une composition cosmétique renfermant des pigments mélaniques en association avec certains tocophérols, visant notamment la protection de l'épiderme humain, des muqueuses et des cheveux contre les radicaux libres ainsi qu'un  
10 procédé de protection de l'épiderme humain, des muqueuses et des cheveux et des compositions cosmétiques contre ces radicaux.

Le rayonnement solaire, la chaleur, la pollution atmosphérique et notamment les fumées et le tabac sont connus pour entraîner la formation de radicaux libres. Ces radicaux libres amorcent des réactions de dégradation des lipides, protéines, acides nucléiques qui  
15 sont présents notamment dans la peau, les muqueuses et les cheveux. De plus, les compositions cosmétiques comportent des constituants sensibles aux radicaux libres et notamment des lipides.

Il est donc apparu particulièrement important de protéger la peau, les muqueuses, et les cheveux de ces radicaux libres.

20 La vitamine E est un antioxydant connu pour protéger les phospholipides de la membrane cellulaire (J.B. CHAZAN et M. SZULC - Radicaux Libres et Vitamine E - Cah. Nutr. Diet. 1987 - XXII - 1 - pages 66-76) et ses propriétés en tant qu'agents antiradicaux libres (ARL) sont connues.

25 Par ailleurs, certains pigments mélaniques ont déjà été utilisés dans des compositions cosmétiques pour la protection de l'épiderme humain contre les UV, le maquillage de la peau, des cils et des sourcils ou encore la coloration des cheveux où leur rôle protecteur vis-à-vis du rayonnement solaire a été établi.

30 Selon l'invention, on a découvert de façon surprenante que l'association de pigments mélaniques avec certains tocophérols, dans une composition cosmétique, permet d'obtenir de très bons résultats en termes d'activité antiradicaux libres. L'activité antiradicaux libres de l'association est en effet plus active que chacun des composants, la  
35 vitamine E d'une part ou les pigments mélaniques d'autre part, quand

ceux-ci sont pris séparément, pour des concentrations comparables.

La présente invention a donc pour objet une composition cosmétique comprenant l'association de certains tocophérols avec au moins un pigment mélanique, dans un support cosmétiquement acceptable.

Les tocophérols selon l'invention sont choisis parmi l' $\alpha$ -tocophérol, le  $\beta$ -tocophérol, le  $\gamma$ -tocophérol et le  $\delta$ -tocophérol ainsi que leurs isomères. L' $\alpha$ -tocophérol, préféré selon l'invention, est la vitamine E. Il existe sous les formes D- $\alpha$ -tocophérol, L- $\alpha$ -tocophérol et DL- $\alpha$ -tocophérol. Du DL- $\alpha$ -tocophérol est commercialisé notamment par la Société HOFFMANN LA ROCHE. Un mélange d' $\alpha$ -tocophérol, de  $\beta$ -tocophérol, de  $\gamma$ -tocophérol et de  $\delta$ -tocophérol dans un rapport 25/25/25/25 dissous dans de l'huile de soja à 50% est commercialisé sous la dénomination "TOCOPHEROL Concentrat Naturel" par la Société ROSSOW.

L'activité antiradicaux libres, améliorée pour l'association selon l'invention par rapport à l'activité de la vitamine E d'une part ou celle des pigments mélaniques d'autre part, a été mise en évidence par la méthode "Head Space" (N-GUYEN QL et coll. Symposium of AFECG-SFC, Bordeaux mai 1984, p. 358-359, Evaluation de l'oxydation aldéhydique dans les produits cosmétiques; WARNER K et Coll. Journal Of Food Science- 1974 V39-p 761-765, Pentane formation and rancidity in vegetable oils). Cette méthode permet d'évaluer le pourcentage d'inhibition de l'oxydation de la vitamine F, elle-même très oxydable, par le produit à tester.

Les pigments mélaniques ont un diamètre moyen compris entre 10 nm et 50 000 nm, de préférence entre 30 nm et 20 000 nm.

Le (ou les) pigment(s) mélanique(s) sont dérivés de sources naturelles ou synthétiques et peuvent être obtenus (A) par oxydation d'au moins un composé indolique, (B) par polymérisation oxydante ou enzymatique de précurseurs mélaniques, (C) par extraction de la mélanine à partir de substances naturelles en contenant ou (D) par culture de microorganismes produisant de la mélanine.

Les tocophérols de l'invention sont avantageusement présents dans la composition cosmétique selon l'invention, seuls ou en mélange, à

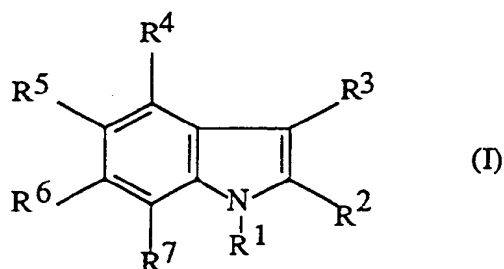
une concentration comprise entre 0,02 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence comprise entre 0,02% et 6%.

5 Les pigments mélaniques sont avantageusement présents dans la composition cosmétique selon l'invention à une concentration comprise entre 0,001 et 2%, de préférence entre 0,005 et 0,5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Le rapport pondéral tocophérol/pigment mélanique peut être prévu entre 0,1 et 100, de préférence 0,5 à 50.

10 Selon l'invention, les pigments peuvent être choisis parmi les pigments mélaniques obtenus par oxydation d'un composé indolique, par polymérisation oxydante ou enzymatique de précurseurs mélaniques, par extraction de la mélanine de substances naturelles ou par culture de microorganismes produisant de la mélanine.

15 (A) Les pigments mélaniques peuvent, en premier lieu, être obtenus par oxydation d'au moins un composé indolique choisi notamment parmi ceux répondant à la formule (I) :



25 dans laquelle :

- R<sup>1</sup> et R<sup>3</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe carboxyle ou un groupe alcoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonyle;
- 30 - R<sup>4</sup> et R<sup>7</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe amino, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe acyl (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxy ou un groupe acyl (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-amino;
- 35 - R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe

alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un atome d'halogène, un groupe amino, un groupe acyl (C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>)-oxy, un groupe acyl (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-amino ou un groupe triméthylsilyloxy;

5 - R<sup>6</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe amino, un groupe acyl (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxy, un groupe acyl (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, un groupe triméthylsilyloxy ou un groupe hydroxyalkyl (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-amino;

10 - R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> pouvant également former, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle méthylènedioxy éventuellement substitué par un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou bien un cycle carbonyldioxy;

15 - au moins l'un des radicaux R<sup>4</sup> à R<sup>7</sup> représente un groupement OZ ou NHR<sup>0</sup>, l'un au plus des radicaux R<sup>4</sup> à R<sup>7</sup> représentant NHR<sup>0</sup> et deux au plus des radicaux R<sup>4</sup> à R<sup>7</sup> représentant OZ et, dans le cas où Z représente un atome d'hydrogène, les deux groupes OH sont dans les positions 5 et 6; et au moins l'un des radicaux R<sup>4</sup> à R<sup>7</sup> représente un atome d'hydrogène, et dans le cas où un seul de ces radicaux représente un atome d'hydrogène, un seul radical parmi les radicaux R<sup>4</sup> à R<sup>7</sup> représente alors NHR<sup>0</sup> ou OZ, les autres radicaux représentant un

20 groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- le radical R<sup>0</sup> du groupement NHR<sup>0</sup> désignant un atome d'hydrogène, un groupe acyle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> ou hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, et le radical Z du groupement OZ désignant un atome d'hydrogène, un groupe acyle en C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou un groupe triméthylsilyle,

25 et leurs sels de métaux alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines.

Les composés indoliques de formule (I) ci-dessus sont choisis, de préférence, parmi le 4-hydroxyindole, le 5-hydroxyindole, le 6-hydroxyindole, le 7-hydroxyindole, le 4-hydroxy-5-méthoxyindole, le

30 4-hydroxy 5-éthoxyindole, le 2-carboxy 5-hydroxyindole, le 5-hydroxy 6-méthoxyindole, le 6-hydroxy 7-méthoxyindole, le 5-méthoxy 6-hydroxyindole, le 5,6-dihydroxyindole, le N-méthyl 5,6-dihydroxyindole, le 2-méthyl 5,6-dihydroxyindole, le 3-méthyl 5,6-dihydroxyindole, le 2,3-diméthyl 5,6-dihydroxyindole, le 2-carboxy

35 5,6-dihydroxyindole, le 4-hydroxy 5-méthyl indole, le 2-carboxy 6-



hydroxyindole, le 6-hydroxy N-méthylindole, le 2-éthoxycarbonyl 5,6-dihydroxyindole, le 4-hydroxy 7-méthoxy 2,3-diméthylindole, le 4-hydroxy 5-éthoxy N-méthylindole, le 6-hydroxy 5-méthoxy 2-méthylindole, le 6-hydroxy 5-méthoxy 2,3-diméthylindole, le 6-hydroxy 2-éthoxycarbonylindole, le 7-hydroxy 3-méthylindole, le 5-hydroxy 6-méthoxy 2,3-diméthylindole, le 5-hydroxy 3-méthylindole, le 5-acétoxy 6-hydroxyindole, le 5-hydroxy 2-éthoxycarbonylindole, le 6-hydroxy 2-carboxy 5-méthylindole, le 6-hydroxy 2-éthoxycarbonyl 5-méthoxyindole, le 6-N-β-hydroxyéthylaminoindole, le 4-aminoindole, le 5-aminoindole, le 6-aminoindole, le 7-aminoindole, le N-méthyl 6-β-hydroxyéthylaminoindole, le 6-amino 2,3-diméthylindole, le 6-amino 2,3,4,5-tétraméthylindole, le 6-amino 2,3,4-triméthylindole, le 6-amino 2,3,5-triméthylindole, le 6-amino 2,3,6-triméthylindole, le 5,6-diacétoxyindole, le 5-méthoxy 6-acétoxyindole, le 5,6-diméthoxyindole, le 5,6-méthylènedioxyindole, le 5,6-triméthylsilyloxyindole, l'ester phosphorique du 5,6-dihydroxyindole, le 5,6-dibenzoyloxyindole, et les sels d'addition de ces composés.

Le 5,6-dihydroxyindole est particulièrement préféré.

L'oxydation du composé indolique de formule (I) peut s'effectuer en milieu aqueux ou eau-solvant(s), à l'air, en présence ou non d'un agent alcalin et/ou d'un catalyseur métallique d'oxydation tel que par exemple, l'ion cuivrique.

Le milieu réactionnel est, de préférence, constitué par de l'eau et peut, le cas échéant, être constitué par un mélange d'eau et d'au moins un solvant choisi de telle façon qu'il solubilise rapidement le composé indolique de formule (I). Parmi ces solvants, on peut citer, à titre d'exemples, les alcools inférieurs en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tels que l'alcool éthylique, l'alcool propylique ou isopropylique, l'alcool tert.-butylique, les alkylèneglycols, tels que l'éthylèneglycol, le propylèneglycol, les alkyléthers d'alkylèneglycols, tels que les éthers monométhylique, monoéthylique et monobutylique de l'éthylèneglycol, les monométhyléthers du propylèneglycol et du dipropylèneglycol, et le lactate de méthyle.

L'oxydation peut également s'effectuer en mettant en oeuvre le

peroxyde d'hydrogène en présence d'un agent alcalin, tel que, de préférence, l'ammoniaque, ou en présence d'un ion iodure, l'iodure étant, de préférence, l'iodure d'un métal alcalin, alcalino-terreux ou d'ammonium.

5           On peut également procéder à l'oxydation en utilisant l'acide périodique et ses sels hydrosolubles et dérivés, les permanganates et bichromates, tels que de sodium ou de potassium, l'hypochlorite de sodium, le ferricyanure de potassium, le persulfate d'ammonium, l'oxyde d'argent, l'oxyde de plomb, le chlorure ferrique, le nitrite de  
10           sodium, les sels de terres rares dont, notamment le cérium, et des oxydants organiques choisis parmi les ortho- et parabenzoquinones, les ortho- et parabenzoquinones mono- ou diimines, les 1,2- et 1,4-naphtoquinones, les 1,2- et 1,4-naphtoquinones mono- ou diimines telles que définies dans la demande EP-A-0 376 776. Le sel d'acide  
15           periodique préféré est le periodate de sodium.

Il est possible d'activer les agents oxydants par un modificateur de pH.

On peut également envisager une oxydation enzymatique.

20           Le produit insoluble est isolé par filtration, centrifugation, lyophilisation ou atomisation; il est ensuite broyé ou micronisé pour atteindre la granulométrie désirée.

(B) Les pigments mélaniques selon l'invention peuvent également provenir de la polymérisation oxydante ou enzymatique de précurseurs mélaniques, tels que la L-tyrosine, la L-dopa, le catéchol et leurs  
25           dérivés.

(C) Les pigments mélaniques selon l'invention peuvent aussi provenir de l'extraction de la mélanine de substances naturelles telles que les cheveux humains, l'encre de céphalopodes (seiches, poulpes), encore connue sous le nom de sépiomélanine, auquel cas le pigment  
30           est broyé et purifié avant son utilisation.

(D) Les pigments mélaniques selon l'invention peuvent enfin être obtenus par culture de microorganismes. Ces microorganismes produisent de la mélanine soit naturellement, soit par modification génétique ou par mutagénèse. Des modes de préparations de ces  
35           mélanines sont décrits par exemple dans la demande de brevet

WO90/04029.

Le (ou les) pigment(s) mélanique(s) peut ou (peuvent) être présent(s) à la surface ou incorporé(s) dans une charge particulière inerte, minérale ou organique, pour constituer un pigment mélanique composite synthétique formé in situ. Dans ce cas, le (ou les) pigment(s) mélanique(s) peut (ou peuvent) résulter de l'oxydation d'au moins un composé indolique de formule (I), telle que définie ci-dessus, en mélange avec la charge, dans un milieu essentiellement non-solvant de ladite charge, à une température pouvant aller de la température ambiante jusqu'à environ 100°C, ou encore résulter de la polymérisation oxydante de précurseurs mélaniques sur la charge.

Les conditions générales de l'oxydation des composés indoliques de formule (I) sont les mêmes que celles mentionnées ci-dessus.

Selon un premier mode de réalisation, la charge particulière est une charge minérale inerte constituée avantageusement de particules de granulométrie inférieure à 20 000 nm. De tels pigments mélaniques composites, déposés sur charge minérale, sont décrits, ainsi que leur préparation, dans la demande de brevet français FR-A-2 618 069.

Selon un deuxième mode de réalisation de la présente invention, la charge particulière est une charge polymérique inerte, choisie avantageusement parmi les polymères naturels ou synthétiques, organiques ou inorganiques, à réseau réticulé, cristallin ou amorphe, ayant un poids moléculaire compris entre 5000 et 5 000 000. Des pigments mélaniques composites sur charge polymérique ainsi que leur préparation sont décrits dans le brevet luxembourgeois n° 87 429.

Les polymères organiques ou synthétiques sont, en particulier, choisis parmi les polymères dérivés de la kératine, de la fibroïne de soie, de la chitine ou de la cellulose, ou parmi les polyamides ou les homo- ou copolymères résultant de la polymérisation de monomères mono- ou polyéthyléniques, aliphatiques ou aromatiques, à réseau réticulé, cristallin ou amorphe.

Les polymères cellulosiques sont choisis plus particulièrement parmi les celluloses microcristallines, telles que les produits vendus sous la dénomination "AVICEL" par la société FMC CORPORATION.

Parmi les polymères synthétiques, on peut tout particulièrement

citer le polyéthylène, le polypropylène, le polystyrène, le poly(méthacrylate de méthyle) vendus sous les dénominations "MICROPEARL M" et "MICROPEARL M100" par la société SEPPIC, le poly(méthacrylate de méthyle) réticulé, tel que le produit  
5 vendu sous la dénomination de "MICROPEARL M 305" par la société SEPPIC. D'autres polymères sont, en particulier, choisis parmi la poly- $\beta$ -alanine réticulée, telle que décrite dans le brevet français 2 530 250 dont le taux de réticulation est compris entre 1 et 15% et, de préférence, entre 1 et 8%.

10 On peut également utiliser, à titre de polymères, des produits connus sous la dénomination de microéponges, tels que des polymères réticulés de styrène/divinylbenzène ou de méthacrylate de méthyle/diméthacrylate d'éthylène-glycol ou de stéarate de vinyle/divinylbenzène, tels que décrits dans les brevets WO-88/01164  
15 et US-A-4 690 825. De tels polymères sont essentiellement constitués par des billes de polymères réticulés comprenant un réseau interne de pores, capable de retenir le pigment mélanique.

Selon un troisième mode de réalisation, la charge particulière est une charge constituée par des particules à structure lamellaire,  
20 organiques ou minérales, qui ont une dimension inférieure à 50 000 nm. Les particules de structure lamellaire sont constituées de feuillets pour lesquels le rapport entre la plus grande dimension et l'épaisseur est notamment compris entre 2 et 100.

Des pigments mélaniques composites, déposés sur une charge lamellaire ainsi que leur préparation sont décrits dans la demande de  
25 brevet européen n° 0467767.

La composition cosmétique de l'invention peut être utilisée comme composition protectrice de l'épiderme humain, des muqueuses ou des cheveux, comme produit de maquillage de la peau ou de ses phanères.  
30 L'association tocophérol/pigment mélanique est également utile pour la protection des compositions cosmétiques elles-mêmes contre les radicaux libres; elle est aussi utile dans les compositions à usage bucco-dentaire, telles que les pâtes dentifrices.

Cette composition peut se présenter en particulier sous forme de  
35 lotion, de lotion épaissie, de gel, de dispersion vésiculaire, de

dispersion de nanoparticules, de crème, de lait, de poudre, de pommade, de bâtonnet solide et éventuellement être conditionnée en aérosol et se présenter sous forme de mousse ou de spray.

5 Les composition conformes à l'invention peuvent se présenter sous forme de dispersion vésiculaire de lipides amphiphiles ioniques ou non-ioniques. Elles sont préparées notamment en faisant gonfler les lipides dans une solution aqueuse pour former des sphérules dispersées dans le milieu aqueux comme décrit dans l'article BANGHAM, STANDISH & WATKINS, J. Mol. Biol., 13,238 (1965) ou dans les  
10 brevets FR-2 315 991 et 2 416 008 de la demanderesse.

Les différents types de procédés de préparation sont décrits dans "Les liposomes en biologie cellulaire et pharmacologie", Edition INSERM/John Liberry Eutotext, 1987, pages 6 à 18.

15 Les compositions peuvent se présenter sous forme de dispersions de nanoparticules. Le terme "nanoparticules" recouvre d'une part les nanosphères et, d'autre part, les nanocapsules; on désigne par le terme "nanosphères" les nanoparticules constituées par une matrice polymérique poreuse sur laquelle le principe actif est absorbé et/ou adsorbé et par le terme "nanocapsules" les nanoparticules constituées  
20 par une membrane polymérique, qui entoure un coeur formé par le principe actif. De telles formes de composition sont décrites par exemple dans les demandes de brevet EP-274 961 et FR-2 659 554.

Elle peut contenir les adjuvants cosmétiques habituellement utilisés tels que des corps gras, des solvants organiques, des silicones,  
25 des épaississants, des adoucissants, des filtres solaires UV-A, UV-B, ou à bande large, des agents anti-mousses, des agents hydratants, des parfums, des conservateurs, des tensio-actifs, des charges, des séquestrants, des polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, ou leurs mélanges, des propulseurs, des agents  
30 alcalinisants ou acidifiants, des colorants, des pigments d'oxydes métalliques comme les oxydes de fer, ou tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique, ainsi que des agents autobronzants comme la dihydroxyacétone.

35 Parmi les solvants organiques, on peut citer les alcools et polyols inférieurs tels que l'éthanol, l'isopropanol, le propylène glycol, la

glycérine et le sorbitol. Les esters d'acides gras tels que le myristate d'isopropyle, l'adipate d'isopropyle, les benzoates d'alcools gras en  $C_{12}C_{15}$  ("FINSOLV TN" de FINETEX), l'alcool myristique oxypropyléné à 3 moles d'oxyde de propylène ("WITCONOL APM" de WITCO), etc. les triglycérides d'acides caprique et caprylique ("MIGLYOL 812" de HULS)

La composition cosmétique selon l'invention peut donc contenir des épaississants qui peuvent être choisis parmi les polymères d'acide acrylique réticulés ou non, et particulièrement les acides polyacryliques réticulés, par un agent polyfonctionnel tels que les produits vendus sous la dénomination "CARBOPOL" par la société GOODRICH, les dérivés de cellulose tels que la méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, les sels de sodium de la carboxyméthylcellulose, les mélanges d'alcool cétylstéarylique et d'alcool cétylstéarylique oxyéthyléné à 33 moles d'oxyde d'éthylène.

On peut également utiliser les produits résultant de l'interaction ionique d'un polymère cationique constitué par un copolymère de cellulose ou d'un dérivé de cellulose greffés par un sel de monomère hydrosoluble d'ammonium quaternaire et d'un polymère anionique carboxylique tels que décrits dans le brevet français FR-2 598 611. On utilise de préférence le produit d'interaction ionique d'un copolymère d'hydroxyéthylcellulose greffé par voie radicalaire par du chlorure de diallyldiméthylammonium tel que le polymère commercialisé sous la dénomination "CELQUAT L 200" par la société National Starch avec, soit des copolymères d'éthylène et d'anhydride maléique tels que les produits vendus sous la dénomination "EMA 31" par la société MONSANTO, soit des copolymères 50/50 d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

Un autre produit de ce type utilisable est le produit résultant de l'interaction ionique du copolymère d'hydroxyéthyl cellulose greffé par voie radicalaire par du chlorure de diallyldiméthylammonium avec un polymère anionique carboxylique réticulé tel que les copolymères de l'acide méthacrylique et de l'acrylate d'éthyle réticulés vendus sous la dénomination "VISCOATEX" 538 ou 46 par la société COATEX.

Les corps gras peuvent être constitués par une huile ou une cire ou leur mélange, les acides gras, les alcools gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, la lanoline acétylée, le beurre de cacao ou de karité.

5 Les huiles sont choisies parmi les huiles animales, végétales, minérales ou de synthèse et notamment l'huile de palme hydrogénée, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de vaseline, l'huile de paraffine, l'huile de Purcellin, les huiles de silicone et les isoparaffines.

10 Les cires sont choisies parmi les cires animales, fossiles, végétales, minérales ou de synthèse. On peut citer notamment les cires d'abeille, les cires de Carnauba, de Candelila, de canne à sucre, du Japon, les ozokérites, la cire de Montan, les cires microcristallines, les paraffines, les cires et résines de silicone.

15 Lorsque la composition cosmétique selon l'invention est utilisée pour la protection de l'épiderme humain, elle peut se présenter sous forme de suspension ou de dispersion dans des solvants ou des corps gras, ou encore sous forme d'émulsion telle qu'une crème ou un lait, sous forme de pommade, de gel, de bâtonnet solide ou de mousse aérosol.

20 Les émulsions peuvent contenir en outre des agents tensio-actifs anioniques, non-ioniques, cationiques ou amphotères.

25 La composition pour la protection de l'épiderme humain contre les radicaux libres peut en outre contenir des agents antisolaires ou autobronzants et, dans les mêmes formes que ci-dessus, être utilisée comme composition antislolaire ou autobronzante protectrice.

30 Lorsque la composition cosmétique selon l'invention est utilisée pour la protection des cheveux, elle peut se présenter sous forme de shampooing, de lotion, de gel ou composition à rincer, à appliquer avant ou après shampooing, avant ou après coloration ou décoloration, avant, pendant ou après permanente ou défrisage, de lotion ou gel coiffants ou traitants, de lotion ou gel pour le brushing ou la mise en plis, de laque pour cheveux, de composition de permanente ou de défrisage, de coloration ou décoloration des cheveux.

35 Lorsque la composition est utilisée comme produit de maquillage des cils, des sourcils ou de la peau, tel que crème de traitement de

l'épiderme, fond de teint, bâton de rouge à lèvres, fard à paupières, fard à joues, ligneur encore appelé "eye-liner", ou mascara, elle peut se présenter sous forme solide ou pâteuse, anhydre ou aqueuse, comme des émulsions huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou encore des suspensions.

Lorsque la composition est utilisée pour le maquillage des cheveux, elle peut également se présenter sous forme solide ou pâteuse, anhydre ou aqueuse, sous forme d'émulsions huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou encore sous forme de suspensions ou de gels, comme des gels de coiffage ou de maquillage.

Lorsque la composition est utilisée dans une application bucco-dentaire, elle peut comprendre des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensio-actifs, des agents épaississants, des agents humectants et des agents de polissage tels que la silice, des agents actifs comme les fluorures, et en particulier le fluorure de sodium et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

L'invention a aussi pour objet un procédé de protection de l'épiderme humain, des muqueuses, et des cheveux contre l'action néfaste des radicaux libres consistant à appliquer sur ceux-ci une quantité efficace de la composition ci-dessus.

L'invention a également pour objet un procédé de maquillage consistant à appliquer la composition cosmétique ci-dessus sur la peau, ses phanères ou les cheveux.

L'invention a également pour objet un procédé de protection des compositions cosmétiques contre les radicaux libres consistant à y incorporer une quantité efficace de l'association tocophérol/pigment mélanique.

L'invention sera mieux illustrée par les exemples non limitatifs ci-après.



**EXEMPLE 1**

On prépare une crème solaire de composition suivante :

	- Mélanine obtenue par oxydation du 5,6-dihydroxy-indole	0,025 g MA
5	- DL- $\alpha$ -tocophérol (Vitamine E) vendu par la Société HOFFMANN LA ROCHE	0,5 g
	- p-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle vendu sous la dénomination de "PARSOL MCX" par la société GIVAUDAN	5,0 g
10	- Mélange((80/20) d'alcool cétylstéarylique et d'alcool cétylstéarylique oxyéthyléné à 33 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination "SINNOWAX AO" par la société HENKEL	7,0 g
	- Mono et distéarate de glycérol (40/50) vendu sous la dénomination "GELEOL par la société GATTEFOSSE	2,0 g
15	- Alcool cétylique (90% C <sub>16</sub> )	1,5 g
	- Huile de vaseline	15,0 g
	- Polydiméthylsiloxane	1,5 g
	- Glycérine	3,0 g
20	- Conservateurs, parfum	qs
	- Eau	qsp 100 g

**EXEMPLE 2**

On prépare une crème autobronzante de composition suivante :

	- Mélanine obtenue par oxydation du 5,6-dihydroxy-indole	0,015 g MA
5	- DL- $\alpha$ -tocophérol (Vitamine E) vendu par la Société HOFFMANN LA ROCHE	1,0 g
	- Dihydroxyacétone	3,0 g
	- Mélange(80/20) d'alcool cétylstéarylique et d'alcool cétylstéarylique oxyéthyléné à 33 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination "SINNOWAX AO" par la société HENKEL	7,0 g
10	- Mono et distéarate de glycérol (40/50) vendu sous la dénomination "GELEOL" par la société GATTEFOSSE	2,0 g
	- Alcool cétylique (90% C <sub>16</sub> )	1,5 g
15	- Huile de vaseline	10,0 g
	- Polydiméthylsiloxane	1,5 g
	- Glycérine	10,0 g
	- Conservateurs, parfum	qs
	- Eau	qsp
20		100 g

**EXEMPLE 3**

On prépare un gel de maquillage pour cheveux de composition suivante :

5	- Copolymère acide méthacrylique/acrylate d'éthyle réticulé en dispersion anionique à 38% MA dans l'eau, commercialisé sous la dénomination "VISCOATEX 538" par la Société COATEX	1,6	g MA
10	- Copolymère hydroxyéthylcellulose/chlorure de diallyl-diméthyl ammonium, commercialisé sous la dénomination "CELQUAT L 200" par la Société NATIONAL STARCH	1,6	g
15	- Polydiméthylsiloxane à groupements aminoéthyl-propylamine en émulsion cationique à 35% MA dans l'eau, commercialisé sous la dénomination "DC 929" par la Société DOW CORNING	0,3	g MA
	- Ethanol	10,0	g
	- DL- $\alpha$ tocophérol (Vitamine E) vendu par la Société HOFFMANN LA ROCHE	0,1	g
20	- Pigment mélanique obtenu par oxydation du 5,6-dihydroxyindole	1,0	g
	- Conservateur, séquestrant	qs	
	- Parfum	qs	
	- 2-amino, 2-méthyl, 1-propanol	qsp	pH 7,5
25	- Eau déminéralisée	qsp	100 g

**EXEMPLE 4**

On prépare une pâte dentifrice ayant la composition suivante :

5	- Silice commercialisée sous la dénomination		
	"TIXOSIL 73" par la Société RHÔNE POULENC	12,0	g
	- Silice commercialisée sous la dénomination		
	"TIXOSIL 333" par la Société RHONE POULENC	8,0	g
	- Sorbitol en solution à 70% MA dans l'eau	14,0	g MA
	- Glycérine	5,0	g
10	- Carboxyméthylcellulose vendue sous la dénomination		
	"BLANOSE 9M 31 F" par la Société HERCULES	1,4	g
	- Lauryl sulfate de sodium à 92% de MA dans l'eau		
	vendu sous la dénomination "EMPICOL LZV/E"		
15	par la Société MARCHON	1,8	g
	- Fluorure de sodium	0,22	g
	- Dioxyde de titane	0,5	g
	- Saccharinate de sodium	qs	
	- Arôme	qs	
	- Vitamine E	0,15	g
20	- Pigment mélanique obtenu par oxydation du 5,6-		
	dihydroxyindole	0,01	g
	- Conservateur	qs	
	- Eau	qsp	100 g
25			

**EXEMPLE 5**

On prépare un fond de teint de composition suivante :

<b>A)</b>			
5	- Eau	44,80	g
	- p-hydroxybenzoate de méthyle	0,10	g
	- Propylèneglycol	2,00	g
	- Oxyde de fer jaune	1,00	g
	- Oxyde de fer rouge	0,40	g
10	- Oxyde de fer noir	0,20	g
	- Oxyde de titane	9,40	g
	- Mélanine obtenue par oxydation du 5,6-dihydroxy-indole	0,01	g
	- Silicate de magnésium et hydrate d'aluminium	1,00	g
15	- Lauroyl sarcosinate de sodium dans l'eau à 30% vendu sous la dénomination "ORAMIX L30" par la Société SEPPIC	0,18	g MA
	- Carboxyméthyl cellulose de sodium	0,20	g
20	- Triéthanolamine	1,00	g
<b>B)</b>			
	- Acide stéarique	2,20	g
25	- Mélange de mono-di-stéarate de glycéryle, acide stéarique, glycérine (40/50/5/5) vendu sous la dénomination "GELEOL" par la Société		
	<b>B1</b> GATTEFOSSE	2,20	g
	- Triglycérides d'acides caprylique vendu sous la dénomination "MIGLYOL 812" par la Société HÜLS	15,00	g
30	- p-hydroxybenzoate de propyle	0,30	g
	- Cyclopenta diméthylsiloxane	10,00	g
	- DL $\alpha$ -tocophérol (vitamine E) vendu par la Société HOFFMANN LA ROCHE	0,09	g
35			

	C)		
	- Eau	1,00	g
5	- Imidazolidinyl urée	0,30	g
	- Glycérine	3,00g	
	D)		
	- Parfum	0,20	g
10	E)		
	- Amidon réticulé par anhydride octénysuccinique vendu sous la dénomination "DRY FLO PC" par la Société NATIONAL STARCH	5,00	g
15			

**MODE OPERATOIRE :**

1) Dans un bécher on chauffe à 95°C. On introduit le propylèneglycol et on dissout le parahydroxybenzoate de méthyle. A 80°C, on disperse les pigments pendant 1 heure, puis la mélanine pendant 10 minutes. Sous agitation, on introduit le silicate de magnésium et d'aluminium hydraté. On laisse refroidir à 70°C et on rajoute l'ORAMIX L30 ainsi que la carboxyméthylcellulose de sodium et la triéthanolamine.

2) On fond les ingrédients de la phase B1 à 80°C. On y ajoute le cyclopentadiméthyl siloxane et la vitamine E. On maintient le mélange B à 65°C.

3) On verse la phase B sur la phase A sous agitation à la turbine. On laisse refroidir sous agitation jusqu'à 40°C puis on ajoute la phase C, préparée à une température inférieure à 40°C, puis on ajoute D et E sous agitation et on laisse revenir la température à 25°C.

**EXEMPLE 6**

On prépare un mascara de composition suivante :

5	A	- Cire d'abeilles	4,0	g
		- Stéarate de triéthanolamine	12,0	g
		- Cire de carnauba	1,5	g
		- Paraffine		
		6,0 g		
10		- DL- $\alpha$ -tocophérol (Vitamine E) vendu par la Société HOFFMANN LA ROCHE	0,36	g
		- Oxyde de fer noir	5,0	g
		- Mélanine obtenue par oxydation du 5,6-dihydroxyindole	0,04	g
15	B	- Hydroxyéthyl cellulose	1,5	g
		- Gomme arabique	1,0	g
		- Polyvinylpyrrolidone	1,0	g
20		- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,2	g
		- Parahydroxybenzoate de propyle	0,7	g
		- Eau	qsp	100
				g

25

**MODE OPERATOIRE :**

On chauffe les éléments de la phase A à 85°C, on ajoute les oxydes de fer et la mélanine puis on mélange à la turbine.

30 On fait bouillir l'eau de la préparation et y dissout les conservateurs, puis à 85°C, on ajoute les éléments de la phase B.

On ajoute la phase aqueuse à 85°C à la phase A (80°C) auquel on a introduit la vitamine E en mélangeant à la turbine. On refroidit en mélangeant jusqu'à 27°C.

35

**EXEMPLE 7**

On prépare une crème antisolaire de composition suivante :

5

10

15

20

25

- Mélanine obtenue par oxydation du 5,6-dihydroxy-indole	0,08	g
- Mélange de tocophérols naturels dans de l'huile de soja (50/50) vendu sous la dénomination "TOCOPHEROL Concentrat Naturel" par la Société ROSSOW	0,04	g
- p-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle vendu sous la dénomination "PARSOL MCX" par la Société GIVAUDAN	5,0	g
- Alcool cétylique (90% C <sub>16</sub> )	15,0	g
- Monostéarate de polyéthylèneglycol à 50 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination "MYRJ 53" par la Société ICI	3,0	g
- Mono et distéarate de glycérol (40/50) vendu sous la dénomination "GELEOL" par la Société GATTEFOSSE	3,0	G
- Huile de vaseline	24,0	g
- Eau	qsp	100 g



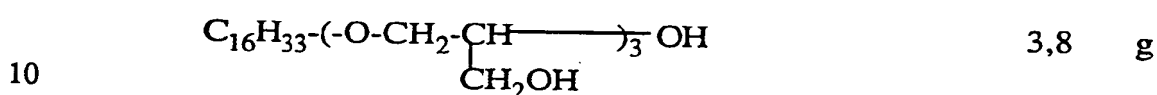
**EXEMPLE 8**

On prépare une crème de soins pour le visage de composition suivante :

5

**Première phase :**

- Lipide amphiphile non-ionique de formule générale :



- Cholestérol 3,8 g
- Dicétylphosphate 0,4 g
- DL- $\alpha$ -tocophérol (Vitamine E) vendu par la Société  
HOFFMANN LA ROCHE 0,05 g
- 15 - Glycérol 3,0 g
- Mélanine obtenue par oxydation du 5,6-dihydroxy-  
indole 0,01 g
- Conservateurs qs
- Eau 52,44 g

20

**Deuxième phase :**

- Huile de macadamia 15,0 g
- Parfum qs
- Acide polyacrylique réticulé vendu sous la  
25 dénomination "CARBOPOL 940" par la Société  
GOODRICH 0,4 g
- Triéthanolamine 0,4 g
- Eau 20,0 g

30

On prépare la première phase de la manière suivante : on mélange les lipides à 95°C à l'état fondu. On y ajoute la Vitamine E. On porte la phase aqueuse (glycérol + eau) à 80°C. On mélange une partie de la phase aqueuse à la phase lipidique sous faible agitation pour former une phase lamellaire. On ajoute le reste de la phase aqueuse pour  
35 constituer la phase de dispersion. On ajoute la mélanine et les

conservateurs. On agite jusqu'à obtention d'une suspension vésiculaire concentrée. On homogénéise afin de réduire la taille des vésicules (diamètre moyen autour de 200 nm).

5 Puis on ajoute la deuxième phase, l'huile de macadamia étant d'abord dispersée par agitation mécanique à 40°C, puis le parfum, le "CARBOPOL 940", la triéthanolamine et l'eau étant incorporés.

### EXEMPLE 9

10 On prépare une crème de soins pour le corps de composition suivante :

#### 1) Préparation d'une dispersion de nanoparticules

15 Dans un bécher de 100 ml, on dissout 250 mg de condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20/80%), de poids moléculaire moyen 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale de "Pluronic F68" par la Société BASF, dans 50 ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation donnée par un barreau magnétique tournant à 400 t/mn. Dans cette phase aqueuse  
20 thermostatée à la température de 40°C, on verse lentement 25 ml d'acétone, dans lesquels on a préalablement dissous, à la température de 55°C, 250 mg de lécithine de soja vendue sous la dénomination commerciale "EPIKURON 170" par la Société LUCAS MEYER, puis après être revenu à la température de 40°C, on dissout :

25 - 500 mg d'un mélange de tocophérol dans de l'huile de soja (50/50) vendu sous la dénomination "TOCOPHEROL Concentrat Naturel" par la Société ROSSOW.

- 125 mg de polycaprolactone commercialisé par la Société ALDRICH.

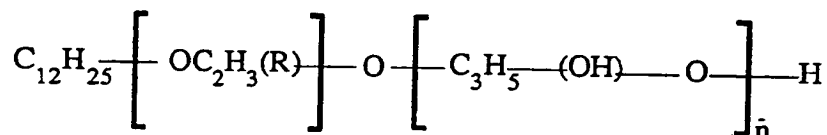
30 On maintient l'agitation pendant 2 heures à la température de 40°C, puis on revient à la température ambiante. On transfère alors la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 250 ml que l'on place sur un évaporateur rotatif et on évapore l'acétone. on obtient ainsi une dispersion colloïdale, fluide de nanoparticules, dont  
35 le diamètre moyen est de 195 nm.

A l'examen microscopique en lumière blanche, on observe une population dense de nanoparticules, homogènes en tailles.

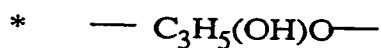
## 2) Préparation d'une dispersion de vésicules

Dans un bécher en verre de 100 ml, on pèse 0,05 g de dimyristyl phosphate et 0,95 g de tensio-actif non-ionique de formule (I) :

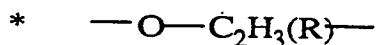
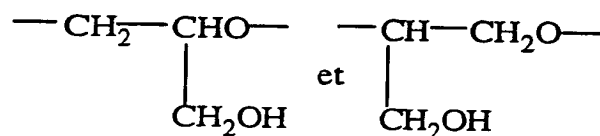
- Lipide non ionique de formule :



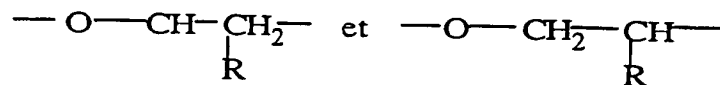
formule dans laquelle :



est constitué par un mélange de radicaux :



est constitué par un mélange de radicaux



\*  $\bar{n}$  est une valeur statistique moyenne égale à 2,7 déterminée par RMN<sup>1</sup>H à 500 MHz,

\* R est un mélange de radicaux  $C_{14}H_{29}$  et  $C_{16}H_{33}$

On homogénéise ces deux lipides par chauffage sur une plaque chauffante à la température de 100°C, puis on refroidit le mélange à 40°C. On ajoute alors 27,575 g d'eau dans laquelle on a préalablement dissous 3g de glycérine et 0,02 g d'acide citrique. On homogénéise le tout par action d'un ultradisperseur de type "VIRTIS" pendant 2 minutes à la vitesse de 40 000 t/mn, à la température de 40°C. On ajoute alors 3 g d'eau dans laquelle on a préalablement dissous 0,1 g de conservateur vendu sous la dénomination commerciale "KATHON CG" par la Société RHOM & HAAS et 0,2 g de conservateur vendu sous la dénomination commerciale "GERMAL 115" par la Société RHOM & HAAS et 0,025 g de mélanine obtenue par oxydation du 5,6-dihydroxyindole.

On ajoute ensuite la phase grasse composée du mélange des produits suivants:

- Huile de macadamia	9,0	g
- Huile de silicone volaille	7,0	g
- Paraméthoxy cinnamate d'éthyle hexyle vendu sous la dénomination commerciale "PARSOL MCX" par la Société GIVAUDAN	0,5	g
- 2-hydroxy 4-méthoxybenzophénone vendu sous la dénomination commerciale "UVINUL M 40" par la Société BASF	0,5	g
- Parahydroxybenzoate de propyle	0,05	g

On soumet le tout à l'action de l'ultradisperseur "VIRTIS" pendant 5 minutes à la température ambiante.

### 3) Mélange des dispersions de vésicules et de nanoparticules

On ajoute à la dispersion de vésicules obtenue 20 g de la dispersion aqueuse de nanoparticules préparée précédemment. On ajoute ensuite 35 g d'eau dans laquelle on a fait gonfler 0,65 g d'acide carboxyvinylique vendu sous la dénomination commerciale "CARBOPOL 940" par la Société GOODRICH. Après

5

homogénéisation, on ajoute enfin 0,65 g de triéthanolamine diluée par 1,73 g d'eau. On obtient ainsi une crème blanche, épaisse, d'aspect brillant destinée au soin du corps. Après une application de cette crème, une fois par jour pendant quinze jours, on observe une amélioration de l'état de surface de la peau traitée.

### REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique caractérisée par le fait qu'elle comprend l'association d'au moins un tocophérol choisi parmi l' $\alpha$ -tocophérol, le  $\beta$ -tocophérol, le  $\gamma$ -tocophérol, le  $\delta$ -tocophérol et leurs isomères avec au moins un pigment mélanique dérivé de sources naturelles ou synthétiques, dans un support cosmétiquement acceptable.

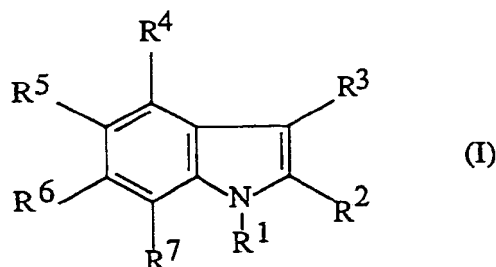
2. Composition cosmétique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le tocophérol est la vitamine E.

3. Composition cosmétique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que les pigments mélaniques sont présents dans la composition à une concentration comprise entre 0,001 et 2% en poids, et de préférence entre 0,05 et 0,5% en poids par rapport en poids total de la composition.

4. Composition selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce que le(s) tocophérols est (sont) présent(s) dans la composition à une concentration comprise entre 0,02 et 10% en poids, et de préférence entre 0,02 et 6% en poids par rapport au poids total de la composition.

5. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que les pigments mélaniques sont obtenus par oxydation d'au moins un composé indolique, par polymérisation oxydante ou enzymatique de précurseurs mélaniques, par extraction de la mélanine de substances naturelles ou par culture de microorganismes produisant de la mélanine.

6. Composition cosmétique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que les pigments mélaniques sont obtenus par oxydation d'au moins un composé indolique de formule :



dans laquelle :

-  $R^1$  et  $R^3$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ,  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , un groupe carboxyle ou un  
5 groupe alcoxy ( $C_1-C_4$ )-carbonyle;  $R^4$  et  $R^7$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , un groupe amino, un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ , un groupe acyl ( $C_2-C_4$ )-oxy, ou un groupe acyl ( $C_2-C_4$ )-amino;  $R^5$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe  
10 alcoxy en  $C_1-C_4$ , un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , un atome d'halogène, un groupe amino, un groupe acyl ( $C_2-C_4$ )-oxy, un groupe acyl ( $C_2-C_4$ )-amino ou un groupe triméthylsilyloxy;  $R^6$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ , un groupe amino, un groupe acyl ( $C_2-C_4$ )-oxy, un groupe acyl ( $C_2-C_4$ )-  
15 amino, un groupe triméthylsilyloxy ou un groupe hydroxyalkyl ( $C_2-C_4$ )-amino;  $R^5$  et  $R^6$  pouvant également former, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle méthylènedioxy éventuellement substitué par un groupement alkyle en  $C_1-C_4$  ou alcoxy en  $C_1-C_4$ , ou bien un cycle carbonyldioxy; au moins  
20 l'un des radicaux  $R^4$  à  $R^7$  représente un groupement OZ ou  $NHR^0$ , l'un au plus des radicaux  $R^4$  à  $R^7$  représentant  $NHR^0$  et deux au plus des radicaux  $R^4$  à  $R^7$  représentant OZ et, dans le cas où Z représente un atome d'hydrogène, les deux groupes OH sont dans les positions 5 et 6; et au moins l'un des radicaux  $R^4$  à  $R^7$  représente un atome  
25 d'hydrogène, et dans le cas où un seul de ces radicaux représente un atome d'hydrogène, un seul radical parmi les radicaux  $R^4$  à  $R^7$  représente alors  $NHR^0$  ou OZ, les autres radicaux représentant des groupes alkyle en  $C_1-C_4$ ; le radical  $R^0$  du groupement  $NHR^0$  désignant un atome d'hydrogène, un groupement acyle en  $C_2-C_4$  ou  
30 hydroxyalkyle en  $C_2-C_4$ , et le radical Z du groupement OZ désignant un atome d'hydrogène, un groupe acyle en  $C_2-C_4$ , alkyle en  $C_1-C_4$ , ou triméthylsilyle;

et les sels de métaux alcalins, alcalino-terreux, d'ammonium ou d'amines de ce composé indolique.

35 7. Composition cosmétique selon la revendication 6, caractérisée

par le fait que le composé indolique est choisi parmi le 4-hydroxyindole, le 5-hydroxyindole, le 6-hydroxyindole, le 7-hydroxyindole, le 4-hydroxy-5-méthoxyindole, le 4-hydroxy 5-éthoxyindole, le 2-carboxy 5-hydroxyindole, le 5-hydroxy 6-méthoxyindole, le 6-hydroxy 7-méthoxyindole, le 5-méthoxy 6-hydroxyindole, le 5,6-dihydroxyindole, le N-méthyl 5,6-dihydroxyindole, le 2-méthyl 5,6-dihydroxyindole, le 3-méthyl 5,6-dihydroxyindole, le 2,3-diméthyl 5,6-dihydroxyindole, le 2-carboxy 5,6-dihydroxyindole, le 4-hydroxy 5-méthyl indole, le 2-carboxy 6-hydroxyindole, le 6-hydroxy N-méthylindole, le 2-éthoxycarbonyl 5,6-dihydroxyindole, le 4-hydroxy 7-méthoxy 2,3-diméthylindole, le 4-hydroxy 5-éthoxy N-méthylindole, le 6-hydroxy 5-méthoxy 2-méthylindole, le 6-hydroxy 5-méthoxy 2,3-diméthylindole, le 6-hydroxy 2-éthoxycarbonylindole, le 7-hydroxy 3-méthylindole, le 5-hydroxy 6-méthoxy 2,3-diméthylindole, le 5-hydroxy 3-méthylindole, le 5-acétoxy 6-hydroxyindole, le 5-hydroxy 2-éthoxycarbonylindole, le 6-hydroxy 2-carboxy 5-méthylindole, le 6-hydroxy 2-éthoxycarbonyl 5-méthoxyindole, le 6-N- $\beta$ -hydroxyéthylaminoindole, le 4-aminoindole, le 5-aminoindole, le 6-aminoindole, le 7-aminoindole, le N-méthyl 6- $\beta$ -hydroxyéthylaminoindole, le 6-amino 2,3-diméthylindole, le 6-amino 2,3,4,5-tétraméthylindole, le 6-amino 2,3,4-triméthylindole, le 6-amino 2,3,5-triméthylindole, le 6-amino 2,3,6-triméthylindole, le 5,6-diacétoxyindole, le 5-méthoxy 6-acétoxyindole, le 5,6-diméthoxyindole, le 5,6-méthylènedioxyindole, le 5,6-triméthylsilyloxyindole, l'ester phosphorique du 5,6-dihydroxyindole, le 5,6-dibenzyloxyindole, et les sels d'addition de ces composés.

8. Composition cosmétique selon la revendication 6 ou 7, caractérisée par le fait que le composé indolique est le 5,6-dihydroxyindole.

9. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que le pigment mélanique est un pigment mélanique composite synthétique déposé à la surface ou incorporé dans une charge particulière inerte minérale ou organique.



10. Composition cosmétique selon la revendication 9, caractérisée par le fait que la charge particulaire est constituée par des particules minérales inertes de granulométrie inférieure à 20 000 nm ou de polymères naturels ou synthétiques, organiques ou inorganiques à réseau réticulé, cristallin ou amorphe, de poids moléculaire compris entre 5000 et 5 000 000.

11. Composition cosmétique selon la revendication 9, caractérisé en ce que la charge particulaire est constituée par des particules à structure lamellaire, organiques ou minérales, de dimension inférieure à 50 000 nm.

12. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, lotion épaissie, gel, dispersion vésiculaire, dispersion de nanoparticules, crème, lait, poudre, pommade, bâtonnet solide, mousse ou spray.

13. Composition cosmétique selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre des adjuvants cosmétiques choisis parmi les corps gras, les solvants organiques, les silicones, les épaississants, les adoucissants, les filtres solaires UV-A, UV-B ou à bande large, les agents anti-mousses, les agents hydratants, les parfums, les conservateurs, les tensio-actifs, les charges, les séquestrants, les polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères ou leurs mélanges, les propulseurs, les agents alcalinisants ou acidifiants, les colorants et les pigments d'oxyde métallique.

14. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, constituant une composition protectrice de l'épiderme humain contre les radicaux libres, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de suspension ou de dispersion dans des solvants ou des corps gras, sous forme d'émulsion, de crème ou lait, sous forme de pommade, sous forme de gel, sous forme de bâtonnet solide ou de mousse aérosol.

15. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 utilisée pour la protection des cheveux contre les radicaux libres, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de shampooing, de lotion, de gel ou composition à rincer, à appliquer

avant, ou après shampoing, avant ou après coloration ou décoloration, avant, pendant ou après permanente ou défrisage, sous forme de lotion ou de gel coiffants ou traitants, de lotion ou gel pour le brushing ou la mise en plis, de laque pour cheveux, de composition  
5 de permanente ou de défrisage, de coloration ou décoloration des cheveux.

16. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 constituant un produit de maquillage des cils, de sourcils ou de la peau, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous  
10 forme de crème de traitement de l'épiderme, fond de teint, bâton de rouge à lèvres, fard à paupières, fard à joues, ligneur encore appelé "eye-liner", ou mascara et se présente sous forme solide ou pâteuse, anhydre ou aqueuse.

17. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 constituant un produit de maquillage des  
15 cheveux, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme solide ou pâteuse, anhydre ou aqueuse, sous forme d'émulsion eau-dans-huile ou huile-dans-eau ou sous forme d'une suspension ou d'un gel.

18. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 constituant un produit à usage bucco-dentaire,  
20 caractérisée par le fait qu'elle comporte en outre au moins un agent humectant, un agent de polissage, un agent actif ou un édulcorant.

19. Procédé de protection de l'épiderme humain, des muqueuses et des cheveux contre les radicaux libres, caractérisé par le fait qu'il  
25 consiste à appliquer sur ceux-ci une quantité efficace d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 18.

20. Procédé de protection des compositions cosmétiques, vis-à-vis des radicaux libres, caractérisé en ce que l'on incorpore aux  
30 compositions cosmétiques une quantité efficace de l'association tocophérol/pigment mélanique selon l'une des revendications 1 à 18.

21. Procédé de maquillage de la peau, ses phanères ou des cheveux, caractérisé en ce qu'on leur applique une composition selon l'une des revendications 1 à 17.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00207

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 A61K7/42; A61K7/48; A61K7/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	FR,A,2 666 226 (THOREL J.N.) 6 March 1992 see page 5, line 4 - line 21 see page 6 - page 7; example 1	1-21
Y	US,A,4 144 325 (VOYT W.F.) 13 March 1979 see abstract see column 15; example 6	1-21
Y	EP,A,0 467 767 (L'OREAL) 22 January 1992 cited in the application see page 5, line 17 - line 21	1-21
Y	GB,A,2 207 153 (L'OREAL) 25 January 1989 see page 8, line 2 - line 7 & FR,A,2 618 069 cited in the application	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 1993 (26.04.93)

Date of mailing of the international search report

04 June 1993 (04.06.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00207

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 456 545 (L'OREAL) 13 November 1991 see page 3, line 56 - page 4, line 3 ---	1-21
A	EP,A,0 376 776 (L'OREAL) 4 July 1990 cited in the application see the whole document -----	1-21

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300207  
SA 71065

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

26/04/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2666226	06-03-92	None	
US-A-4144325	13-03-79	US-A- 4975272	04-12-90
EP-A-0467767	22-01-92	FR-A- 2664498	17-01-92
		CA-A- 2047137	17-01-92
		JP-A- 4230305	19-08-92
GB-A-2207153	25-01-89	LU-A- 86946	08-03-89
		BE-A- 1002133	24-07-90
		CA-A- 1301069	19-05-92
		CH-A- 676243	28-12-90
		DE-A- 3824094	26-01-89
		FR-A- 2618069	20-01-89
		JP-A- 1092273	11-04-89
		NL-A- 8801810	16-02-89
		US-A- 4961754	09-10-90
EP-A-0456545	13-11-91	FR-A- 2661673	08-11-91
		AU-A- 7622091	07-11-91
		JP-A- 4225913	14-08-92
EP-A-0376776	04-07-90	LU-A- 87403	10-07-90
		CA-A- 2004742	06-06-90
		JP-A- 2259174	19-10-90
		US-A- 5053053	01-10-91

EPO FORM P079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

PCT/FR 93/00207

**Demande Internationale No**

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTI N</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 A61K7/42;                      A61K7/48;                      A61K7/13		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X,P	FR,A,2 666 226 (THOREL J. N.) 6 Mars 1992 voir page 5, ligne 4 - ligne 21 voir page 6 - page 7; exemple 1 ---	1-21
Y	US,A,4 144 325 (VOYT W.F.) 13 Mars 1979 voir abrégé voir colonne 15; exemple 6 ---	1-21
Y	EP,A,0 467 767 (L'OREAL) 22 Janvier 1992 cité dans la demande voir page 5, ligne 17 - ligne 21 ---	1-21
	-/--	
<sup>o</sup> Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup> <b>"A"</b> document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent <b>"E"</b> document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date <b>"L"</b> document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) <b>"O"</b> document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens <b>"P"</b> document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée <b>"T"</b> document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention <b>"X"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive <b>"Y"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. <b>"&amp;"</b> document qui fait partie de la même famille de brevets		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
26 AVRIL 1993	6.4.05.93	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	AVEDIKIAN P.F.	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
Y	GB,A,2 207 153 (L'OREAL) 25 Janvier 1989 voir page 8, ligne 2 - ligne 7 & FR,A,2 618 069 cité dans la demande ----	1-21
Y	EP,A,0 456 545 (L'OREAL) 13 Novembre 1991 voir page 3, ligne 56 - page 4, ligne 3 ----	1-21
A	EP,A,0 376 776 (L'OREAL) 4 Juillet 1990 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-21

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300207  
SA 71065

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

26/04/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2666226	06-03-92	Aucun	
US-A-4144325	13-03-79	US-A- 4975272	04-12-90
EP-A-0467767	22-01-92	FR-A- 2664498 CA-A- 2047137 JP-A- 4230305	17-01-92 17-01-92 19-08-92
GB-A-2207153	25-01-89	LU-A- 86946 BE-A- 1002133 CA-A- 1301069 CH-A- 676243 DE-A- 3824094 FR-A- 2618069 JP-A- 1092273 NL-A- 8801810 US-A- 4961754	08-03-89 24-07-90 19-05-92 28-12-90 26-01-89 20-01-89 11-04-89 16-02-89 09-10-90
EP-A-0456545	13-11-91	FR-A- 2661673 AU-A- 7622091 JP-A- 4225913	08-11-91 07-11-91 14-08-92
EP-A-0376776	04-07-90	LU-A- 87403 CA-A- 2004742 JP-A- 2259174 US-A- 5053053	10-07-90 06-06-90 19-10-90 01-10-91

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82